

# تحليل تلوى عن التشوهات الأيضية القلبية في حالات الاستخدام الأول للعقاقير والنوبة الأولى والنوبات المتعددة من الفصام بالمقارنة مع ضوابط العامة من السكان

DAVY VANCAMPFORT<sup>1,2</sup>, MARTIEN WAMPERS<sup>1</sup>, ALEX J. MITCHELL<sup>3,4</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>5,6</sup>, AMBER DE HERDT<sup>2</sup>, MICHEL PROBST<sup>1,2</sup>, MARC DE HERT<sup>1</sup>

لقد تم عمل تحليل تلوى لفحص مخاطر التشوهات الأيضية القلبية في حالات الاستخدام الأول للعقاقير ومرضى النوبة الأولى وتعدد نوبات الفصام وأيضاً في حالات الضوابط العامة من السكان، فيما يخص تطابق الفئة العمرية والنوع أو التطابق الأترابي. لقد قام بحثنا الأدبي بإنتاج 203 دراسة متعلقة بالأمراض، وقد تم اشتغال 136 منها، وقد جمعت البيانات النهائية على 185.606 مريضاً فريداً من مرضى الفصام، وقدمت 28 دراسة معلومات عن الضوابط العامة من السكان التي تخص تطابق الفئة العمرية والنوع أو التطابق الأترابي ( $n=3,898,739$ ). وقد اكتشفنا أن مرضى النوبات المتعددة من الفصام أمام خطر متزايد للإصابة بالسمنة في منطقة البطن ( $OR=4.43; CI=2.52-7.82; p<0.001$ ) وارتفاع ضغط الدم ( $OR=1.36; CI=1.21-1.53; p<0.001$ ) وانخفاض كثافة كولسترول البروتين الدهني ( $OR=2.35; CI=1.78-3.10; p<0.001$ ) وفرط ثلاثي غليسريد الدم ( $OR=2.73; CI=1.95-3.83; p<0.001$ ) وأعراض التمثيل الغذائي ( $OR=2.35; CI=1.68-3.29; p<0.001$ ) وداء السكري ( $OR=1.99; CI=1.55-2.54; p<0.001$ ). وهذا بالمقارنة مع الضوابط المعروفة. إن مرضى النوبات المتعددة من الفصام أمام خطر متزايد أيضاً وهذا بالمقارنة مع مرضى النوبة الأولى ( $p<0.001$ ) ومرضى الاستخدام الأول للعقاقير ( $p<0.001$ ). فيما يخص الحالات الشاذة المذكورة بأعلى وباستثناء ارتفاع ضغط الدم وداء السكري. تقدم المعلومات خاصتنا المزيد من الدلائل التي تؤيد توصيات الجمعية العالمية للطب النفسي (WPA) فيما يخص المراقبة والمتابعة والتعليم الصحي والتغييرات الحياتية لدى مرضى الفصام.

كلمات مفتاحية: الفصام، التشوهات الأيضية القلبية، أعراض التمثيل الغذائي، السمنة، ارتفاع ضغط الدم، فرط الدهون في الدم، داء السكري، المراقبة، التعليم الصحي، تغييرات حياتية

(عالم الطب النفسي 2013; 250: 240-12)

قام بتبنيها الاتحاد الدولي لداء السكري (36) (IDF) ومنظمة الصحة العالمية (37) (WHO)، تشترك هذه التعريفات في بدايات متشابهة من الأعراض إلا أن السمنة في منطقة البطن أمر مركزي في تعريف الـ IDF. مع وجود بدايات أثنية محددة لمحيط الوسط (38)، في حين أنه NCEP / ATP ليست فئة إلزامية.

وكشرط أساسي وعلامة للـ CVD بين المجموعات العرقية والنوع والفئة العمرية، يُقدّم الـ MetS فرصة فريدة لتعريف المجموعات من الناس التي أمام خطر متزايد وأيضاً تعريف تطوّر بعض الأسباب الرئيسية للاعتلالات المشتركة والوفيات (29-33).

لقد قمنا بتوضيح، في تحليل تلوى سابق (39)، أن تقريباً مريض من كل ثلاثة مرضى بالفصام غير مختارين، يتوافقون مع معايير الـ MetS. وأن مريض واحد من كل مريضين يتصف بزيادة في الوزن، ومريض من كل خمسة مرضى يعاني من ارتفاع السكر في الدم (فرط جلوكوز الدم) (وهو ما يكفي للتشخيص ببدايات داء السكري)، ويُعاني على الأقل مريض من كل خمسة مرضى بشذوذ في الدهون. لقد اكتشفنا أيضاً أن نسبة خطر الإصابة بالأبيض القلبي في الحالات الأولية من الفصام أقل من حالات الفصام الشديد، ويبدو أن كلا من داء السكري والحالات السابقة لداء السكري، غير مألوفة في المراحل الأولى من المرض، وبصفة خاصة لدى مرضى الاستخدام الأول للعقاقير (40).

وبحسب المعلومات المتوفرة لدينا، لا يوجد هناك تحاليل تلوى يقوم بمقارنة خطر الإصابة بالأبيض القلبي لمرضى الفصام في مراحله المختلفة (بدون علاج، النوبة الأولى، تعدد النوبات) مع ضوابط صحية متطابقة؛ فمن الممكن أن تزيد مثل هذه المعلومات من الوعي عن الحالات التي تُسبب عبء الاعتلالات الصحية والوفيات، وبالتالي تساعد في تحفيز استراتيجيات وقائية وأيضاً الالتزام بوسائل العلاج المقدمة.

لقد أوضحت العديد من الدراسات أن نسبة الوفيات لدى مرضى الفصام، مرتفعة بشكل كبير، وهذا بحسب قياس معدلات الوفيات المعيارية في العامة من السكان (1-11)، ويُترجم هذا الأمر إلى انخفاض يتراوح من 13 إلى 20 عاماً من متوسط العمر المتوقع، وهي فجوة تتسع في العقود الحالية (11-13).

ومن المعروف جيداً أن بعض هذه الزيادة في معدل الوفيات، يسببها الانتحار إلا أن الغالبية العظمى من نسبة الوفيات هذه ترتبط بأسباب طبيعية، مثل الإصابة بالسرطان والأمراض التنفسية وأمراض القلب (13) (CVD-15). تتصل نسب الوفيات المبكرة الناتجة عن الـ CVD بحالة اقتصادية اجتماعية منخفضة (مثل الفقر وسوء التعليم) (8) وبعض العوامل السلوكية (مثل إساءة استخدام الكحوليات والعقاقير وأيضاً بسبب الخمول أو الكسل البدني وعادات غذائية ضارة (16-23) وأيضاً بسبب عوامل إدارية (مثل الآثار الجانبية للعقاقير المضادة للذهان واستخدام عقاقير إضافية وتجزؤ العناية الصحية الجسدية والعقلية وتفاوت جودة العناية الطبية (24-28)).

لقد تم إدخال تعريف أعراض التمثيل الغذائي (MetS)، لمساعدة الأطباء السريريين على التركيز أكثر وتعريف المرضى أمام خطر الإصابة بالـ CVD. يتم تعريف الـ MetS بكونها سمنة في منطقة البطن وارتفاع ضغط الدم وانخفاض كثافة كولسترول البروتين الدهني (HDL) وارتفاع الدهون الثلاثية وزيادة مستوى السكر في الدم (29-33). وترتبط عوامل الخطر المجتمعة هذه بتطوّر الـ CVD، وذلك لدى العامة من السكان.

وبالرغم من أنه قد تم اقتراح العديد من التعريفات للـ MetS، إلا أن التعريف الذي يكثر الاستشهاد به هو تلك التي قدمتها برامج التعليم الوطني عن الكولسترول (NCEP)، أي لوحة معالجة البالغين III (ATP-III) (ومعايير الـ 34,35) (ATP-III (ATP-III-A) التي

وبالتالي فقد كان الهدف الأساسي من التحليل التلوي الحالي هو المقارنة بين خطر الـ MetS والسمنة في منطقة البطن وارتفاع ضغط الدم وزيادة الدهون في الدم وداء السكري، في حالات مرضى الفصام الذين لا يتلقون علاجاً ومرضى النوبة الأولى وتعدد النوبات منه، بالمقابل مع تطابق الفئة العمرية والنوع لدى الأصحاء أو التطابق الأترابي. قمنا أيضاً بتطوير مقارنة في حالات الـ MetS والسمنة عند منطقة البطن وارتفاع ضغط الدم وزيادة الدهون في الدم وداء السكري، وذلك بين مرضى الفصام الغير مُعالج والنوبة الأولى منه وحالات الفصام المتعدد النوبات.

## الوسائل

لقد تم عمل الاستطلاع النظامي بحسب معايير بنود التقارير المفضلة للتحاليل التلوية والاستطلاعات النظامية (41) (PRISMA)، وقد كان التركيز على مرضى الفصام، بغض النظر عن الفئة العمرية والحالة السريرية (مرضى العيادات الخارجية أو الداخلية أو بالخلط بينهما). وقد كانت المعايير المتضمنة هي تشخيصات الفصام في DSM-IV (42) (TR-IV) أو في الـ ICD-10 (43) (بالارتباط بالذهان أو بدونه) وأيضاً تشخيصات MetS بحسب الـ ATP-III الغير مُعدلة (34) أو معايير الـ ATP-III-A (35) أو الـ IDF (36) أو منظمة الصحة العالمية (37) (WHO)، وقد قمنا باشتمال دراسات الحالات والشواهد وأيضاً دراسات مقارنة قامت على مجموعات من الناس، مع معايير الفئة العمرية. أما غرض المقارنة مع الضوابط الصحية، فقد قمنا باشتمال فقط التطابق العمري والنوعي أو التطابق الأترابي وفي حالة وجود العديد من الوثائق من نفس الدراسة، قمنا باشتمال فقط أحدث الوثائق ذات أكبر عدد من العينات.

أما ما قد تم استبعاده، فهو الدراسات التي تستخدم تشخيصات الفصام و/أو MetS الغير معيارية، والمقصورة على مرضى ذي CVD معروف، أو تلك المقصورة على الأطفال والمراهقين.

لقد قام باحثان مستقلان (ADH و DV) بالبحث في Medline و PsycINFO Embase و CINAHL، وذلك من بداية قاعدة البيانات وحتى أول مارس عام 2013، وقد أُستخدمت الكلمة المفتاحية "الفصام" كثيراً مع مصطلحات مثل "أعراض التمثيل الغذائي" أو "السمنة" أو "دهون" أو "كوليسترول" أو "ارتفاع ضغط الدم" أو "داء السكري". وقد تم عمل كتيبات الأبحاث باستخدام قوائم مرجعية من مقالات مُستردة، وتم أيضاً تلخيص معدلات انتشار الـ MetS والسمنة في منطقة البطن وارتفاع ضغط الدم وزيادة الدهون في الدم وداء السكري، لدى المرضى والأصحاء تم تلخيصها على يد ذات الباحثين المستقلين. قمنا أيضاً بالاتصال ببعض العلماء للحصول على معلومات إضافية وحصلنا على معلومات من 21 مجموعة بحث (أنظر الشكر الخاص).

ولفحص تجانس توزيع حجم الفائدة، قمنا باستخدام أسئلة إحصائية (44)، وعندما يتم الرفض، يكون حجم توزيع الفائدة غير متجانس، مما يعني أن الاختلاف في معدلات انتشار تشوهات الأيض القلبي بين الدراسات أكبر مما يُمكن توقعه، وهذا بحسب الأخطاء في اختبار العينات. لقد كان حجم التأثير المُستخدم في نسبة انتشار كل حالات تشوهات الأيض القلبي قيد البحث، نسبي، إلا أن كل التحاليل التي تم عملها كانت تحوّل النسب إلى لوغاريتمات. وهناك تفضيل للوغاريتمات على النسب، حيث أنه يميل متوسط النسب عبر كل الدراسات إلى الاستخفاف بحجم فترات الثقة حول متوسط النسبة (بسبب ضغط الخطأ المعياري يكون  $p$  تقترب من الصفر أو 1)، وأيضاً تُبالغ في تقدير نسبة التردد بين أحجام التأثير. وهذا هو الحال عندما تكون النسب الملحوظة  $>0.2$  أو  $<0.8$ .

(45)، لكن ولتسهيل تفسير هذا الأمر، لقد تم تحويل كل النتائج النهائية إلى نسب. وفي حالة التردد، وعندما تتوافر المعلومات عن اختلافات الوسيط، نقوم باختبار نماذج مختلطة التأثير. لقد اشتركت في هذه التحاليل، العديد من الخصائص الدراسية، والتي تشمل متوسط سن العينة الدراسية ونوع الإعدادات العلاجية (العيادات الخارجية بالمقابل مع العيادات الداخلية) والحالة العلاجية (أخذ العلاج بالمقابل مع السداجة في استخدام العلاج) والحالة المرضية (النوبة الأولى من المرض بالمقابل مع نوبات غير أولية). وقد تم تبني نماذج تأثيرات عشوائية، وذلك عندما أدلت الأسئلة الإحصائية أنه يوجد غياب في التردد واختلافات الوسيط.

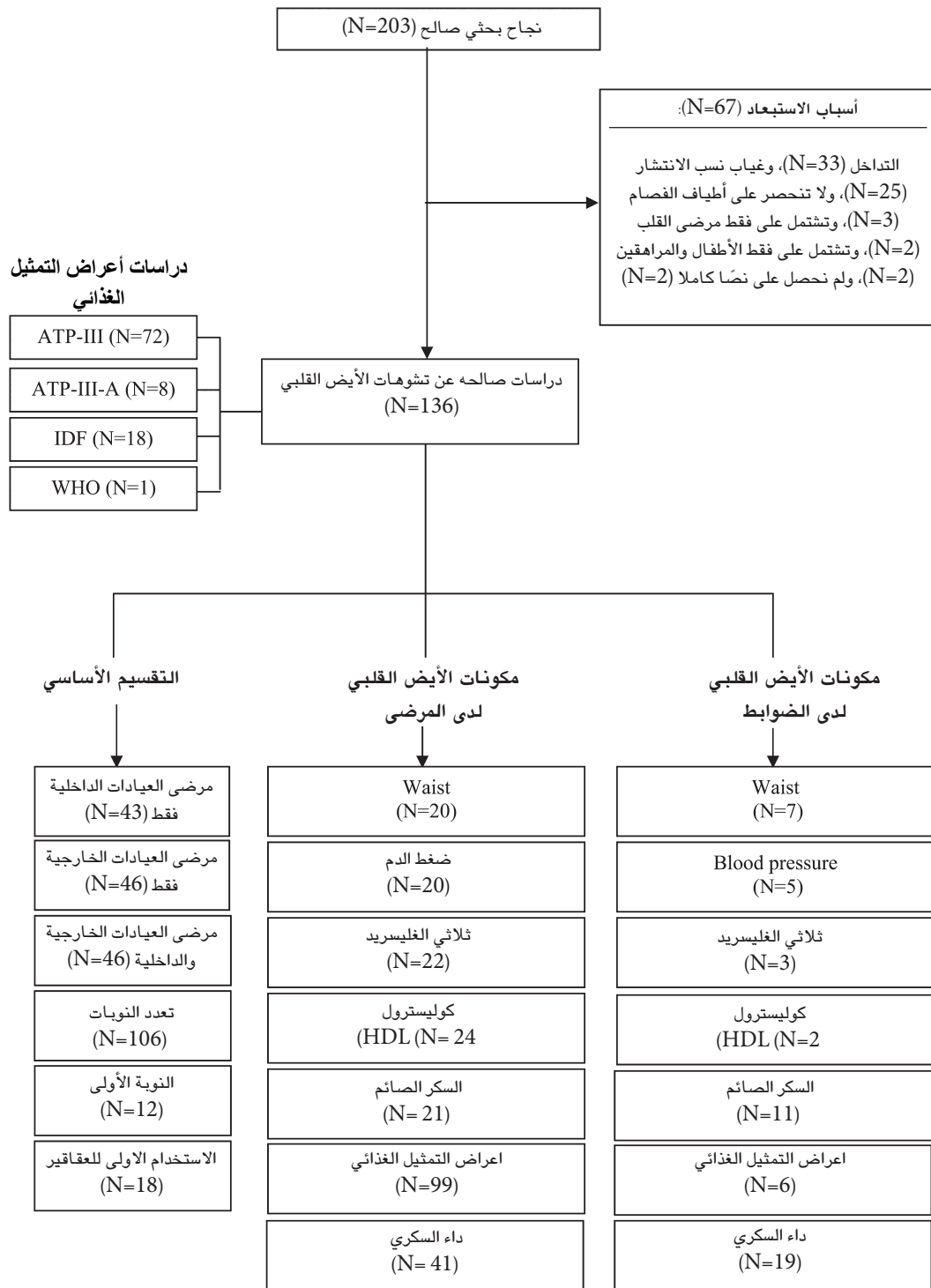
أخيراً قمنا بجمع معلومات من دراسات فردية، وذلك لنتمكن من حساب نسبة التفضيل (OR) واستخدمنا أيضاً اختبارات والد لنقارن بصورة إحصائية مدى انتشار تشوهات الأيض القلبي بين مرضى الفصام (الغير مُعالج والنوبة الأولى وتعدد النوبات) ومجموعة عامة من الأفراد من نفس الفئة العمرية.

## النتيجة

لقد قام بحثنا بإنتاج 203 دراسة متعلقة بالأمر وقد تم اشتمال 136 منها. وتجد أسباب استبعاد الدراسات الأخرى موضحة في الشكل رقم 1. وقد اشتملت البيانات الأخيرة على 185,606 مريضاً فريداً من مرضى الفصام، وتم عمل 34 دراسة على مرضى العيادات الداخلية ( $n=12,499$ ؛ 59.7% ذكور؛ متوسط العمر 38.9 عاماً)، و46 دراسة على مرضى العيادات الخارجية ( $n=12,469$ ؛ 61.0% ذكور؛ متوسط العمر 38.6 عاماً). وقامت اثنتي عشر دراسة بفحص الأفراد الذين يمرضون بأولى نوبات الفصام ( $n=2,192$ ؛ 62.0% ذكور متوسط العمر = 28.7 عاماً)، بينما فحصت 18 دراسة مرضى الاستخدام الأول للعقاقير ( $n=1,104$ ؛ 61.0% ذكور؛ متوسط العمر = 30.7 عاماً)، (7,51,55,57, 60,63,74,78,89,93,94,103,117,119,122,134,135,138,140,150,152,156,158,165,171,176) لقد تراوحت بيانات النوبة فيما يخص الفئة العمرية والنوع أو معلومات تحكّم التطابق الأترابي بين العامة من الناس ( $n=3,898,739$ )، وذلك في 28 دراسة. إلا أنه قد كان هناك القليل من المعلومات لمقارنة مدى انتشار تشوهات الأيض القلبي بين مرضى النوبة الأولى و/أو مرضى الاستخدام الأول للعقاقير مع الند فيما يخص الفئة العمرية والنوع أو معلومات تحكّم التطابق الأترابي بين العامة من الناس.

وقد أكدت الأسئلة الإحصائية أن توزيع انتشار السمنة في منطقة البطن بين الدراسات الفردية، متماثلة ( $Q=994.4$ ؛  $p<0.001$ ). ولدى مرضى الاستخدام الأول من العقاقير ( $N=5$ ؛  $n=444$ ؛ متوسط العمر = 28.0 عاماً) نسبة منخفضة من خطر الإصابة بسمنة في منطقة البطن، والتي تصل إلى 50.0% (95% CI = 46.9%–53.1%)، بالمقابل مع 16.6% (95% CI = 11.2%–24.0%)، هذا بالمقارنة مع مرضى النوبات المتعددة ( $N=46$ ؛  $n=19,043$ ؛ متوسط العمر = 38.6 عاماً). ولدى مرضى النوبات المتعددة ( $n=6,632$ ) خطر متزايد للإصابة بشذوذ السمنة، وذلك عند جمع معلومات الدراسات الفردية، وهذا بالمقارنة مع عينات مُحكمة من العامة من الناس ( $n=868$ ) ( $OR=4.43$ ؛  $CI=2.52$ – $7.82$ ؛  $p<0.001$ ). لم يكن هناك ما يكفي من معلومات لمقارنة مرضى النوبة الأولى ومرضى الاستخدام الأول للعقاقير مع ضوابط العامة من الناس.

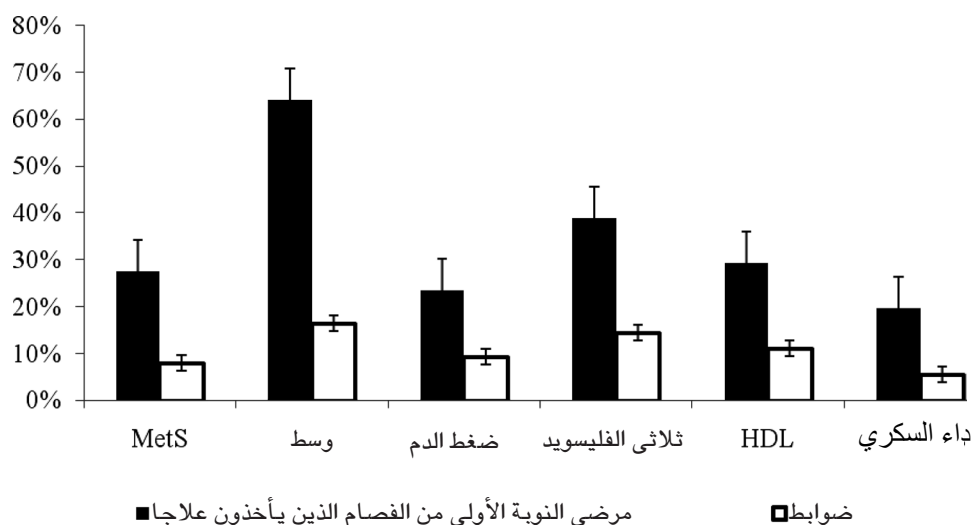
تدل الأسئلة الإحصائية أن توزيع معدلات انتشار ارتفاع ضغط الدم بين الدراسات الشخصية، لم يكن متماثلاً ( $Q=12262.5$ ) (56)



شكل رقم ١: نتائج أبحاث جودة تقرير التحليل التلوي (النخبة المختارة). ATP-III -لائحة علاج الناضجين؛ ATP-III-A -لائحة علاج الناضجين III، المنقحة؛ IDF -الاتحاد الدولي لداء السكري؛ WHO -منظمة الصحة العالمية؛ HDL -بروتين دهني عالي الكثافة

65.1%-20.7%؛ N=1؛ n=488؛ 60.0% ذكور؛ متوسط العمر= 26.6 عاماً) ومرضى الاستخدام الأولى للعقاقير (31.6%، CI= 95% 21.3%-44.0%؛ N= 8؛ n= 631؛ 63.0% ذكور متوسط العمر= 28.3 عاماً). وبالمقارنة مع عينات مُحكمة متطابقة من عامة السكان (n= 732.965)، لدى مرضى النوبات المتكررة (n= 2,410) وجد خطر متزايد للإصابة بارتفاع ضغط الدم، وذلك عندما تم جمع معلومات

وقد قدمت 57 دراسة تقاريراً عن ارتفاع ضغط الدم (n= 113,286؛ 61.9% ذكور متوسط العمر= 38.8 عاماً)، وقد بلغت نسبة انتشار ارتفاع ضغط الدم 36.3% (30.9%-42.1% 95% CI). ولم تختلف (p=0.64) نسبة مرضى النوبات المتعددة (37.3%، CI= 95% 32.5%-42.3%؛ N= 47؛ n= 167؛ 62.0% ذكور، متوسط العمر= 41.7 عاماً) عن مرضى النوبة الأولى (41.1%، CI= 95%



شكل رقم ٢: نظرة عامة على نسبة انتشار تشوهات الأيض القلبي لدى مرضى النوبة الأولى من الفصام الذين يأخذون علاجاً، بالمقابل مع ضوابط تطابق الفئة العمرية والنوع أو التطابق الأترابي. MetS - أعراض التمثيل الغذائي؛ HDL - كولسترول البروتين الشحمي العالي الكثافة

عالية (41.7%، 95% CI = 38.3%-45.2%)، هذا بالمقارنة مع مرضى الاستخدام الأولى للعقاقير ومرضى النوبة الأولى ( $p < 0.001$ ). وبالمقارنة مع العينات المحكّمة من العامة من السكان ( $n = 6,016$ )، لدى مرضى النوبات المتعددة ( $n = 647$ ) نسبة خطر أعلى للإصابة بمستويات كولسترول HDL منخفض ( $OR = 2.35$ ؛  $CI = 1.78$  -  $3.10$ ) ( $p < 0.001$ ) ( $N = 2$ ).

وقد أكدت الأسئلة الإحصائية أن توزيع انتشار الـ MetS بين الدراسات الشخصية لم يكن متماثلاً ( $Q(106) = 1470.4$ ؛  $p < 0.001$ ). وقدمت 107 دراسة عن الـ MetS ( $n = 28,729$ )؛ 60.6% ذكور متوسط العمر = 38.8 عاماً، ووصل معدل الانتشار إلى 31.1% (95% CI = 28.9% - 33.4%). ولم يكن هناك اختلافاً بين مرضى الاستخدام الأولى للعقاقير ( $n = 733$ ؛  $N = 11$ )؛ 60.0% ذكور متوسط العمر = 29.2 عاماً ومرضى النوبة الأولى ( $n = 1,039$ ؛  $N = 6$ )؛ 60.1% ذكور؛ متوسط عمر = 30.1 عاماً، ووصلت النسب بالتعاقب إلى 10.0% (95% CI = 7.0% - 14.2%) و15.9% (95% CI = 10.5% - 23.3%). وبالمقابل من هذا، لدى مرضى النوبات المتعددة ( $n = 26,957$ ؛  $N = 46$ )؛ 60.6% ذكور؛ متوسط العمر = 38.8 عاماً معدلات انتشار عالية (34.2%، 95% CI = 31.95 - 36.6%)، هذا بالمقارنة مع مرضى الاستخدام الأولى للعقاقير ومرضى النوبة الأولى ( $p = 0.007$ ). وبالمقارنة مع العينات المحكّمة المتطابقة من ناحية الفئة العمرية والنوع، أو التطابق الأترابي من العامة من السكان ( $n = 6,632$ )، لدى مرضى النوبات المتعددة الذين يأخذون علاجاً ( $n = 868$ ) مستويات خطر مرتفعة للإصابة بالـ MetS ( $OR = 2.35$ ؛  $CI = 1.68$  -  $3.29$ ) ( $N = 4$ ) ( $p < 0.001$ ).

وتؤكد الأسئلة الإحصائية أن توزيع انتشار داء السكري بين الدراسات الشخصية، لم يكن متجانساً ( $Q(42) = 3718.8$ ؛  $p < 0.001$ ). وقد قدمت 41 دراسة تقاريراً عن داء السكري ( $n = 161,886$ )؛ 61.3% ذكور؛ متوسط العمر = 40.1 عاماً، وقد بلغت نسبة الانتشار 9.0% (95% CI = 7.3% - 11.1%)، ولم يختلف ( $p = 0.56$ ) مرضى النوبات المتعددة ( $n = 116,751$ ؛  $N = 29$ )؛ 60.0% ذكور؛ متوسط العمر = 43.8 عاماً عن مرضى النوبة الأولى ( $n = 1033$ ؛  $N = 5$ )؛ 61.0% (95% CI = 5.6% - 13.3%)، 8.7%.

الدراسات الشخصية ( $OR = 1.36$ ؛  $CI = 1.21$  -  $1.53$ ؛  $N = 4$ ) ( $p < 0.001$ ).

وقد أكدت الأسئلة الإحصائية أن توزيع معدلات انتشار فرط ثلاثي غليسريد الدم بين الدراسات الشخصية، لم يكن متماثلاً ( $Q(57) = 1641.2$ ؛  $p < 0.001$ ). وقد أدلت 58 دراسة بتقارير عن معدلات انتشار فرط ثلاثي غليسريد الدم ( $n = 20,996$ )؛ 61.0% ذكور متوسط العمر = 38.5 عاماً، وقد كانت معدلات انتشار فرط ثلاثي غليسريد الدم 34.5% (95% CI = 30.7% - 38.5%)، لكن لم يكن هناك اختلافاً كبيراً بين مرضى الاستخدام الأولى للعقاقير ( $n = 538$ ؛  $N = 7$ )؛ 60.8% ذكور؛ متوسط العمر = 27.6 عاماً ومرضى النوبة الأولى ( $n = 1,150$ ؛  $N = 5$ )؛ 58.0% ذكور متوسط العمر = 30.4 عاماً، مع نسبة انتشار تصل إلى 23.3% (95% CI = 15.4% - 33.6%) و10.5% (95% CI = 5.8% - 18.2%) بالتعاقب. وبالعكس، لدى مرضى النوبات المتعددة ( $n = 19,152$ ؛  $N = 46$ )؛ 61.2% ذكور متوسط العمر = 41.1 عاماً نسبة انتشار مرتفعة (39.0%، 95% CI = 9.9% - 44.0%)، بالمقارنة مع مرضى الاستخدام الأولى للعقاقير ومرضى تعدد النوبات ( $p < 0.001$ ). وبالمقارنة مع عينات مُحكّمة متطابقة من عامة السكان ( $n = 6,016$ )، لدى مرضى النوبات المتعددة خطر متزايد للإصابة بفرط ثلاثي غليسريد الدم ( $OR = 2.73$ ؛  $CI = 1.95$  -  $3.83$ ) ( $N = 2$ ) ( $p < 0.001$ ).

وقد أكدت الأسئلة الإحصائية أن توزيع انتشار مستويات الكولسترول الـ HDL المنخفضة بصورة طبيعية بين الدراسات الفردية لم تكن متماثلة ( $Q(57) = 1118.4$ ؛  $p < 0.001$ ). وقد أدلت 58 دراسة عن مستويات كولسترول HDL منخفضة ( $n = 20,907$ )؛ 61.2% ذكور متوسط العمر = 38.6 عاماً، وقد وصلت نسبة الانتشار إلى 37.5% (95% CI = 34.3% - 40.8%)، لكن لم يكن هناك اختلافاً كبيراً بين مرضى الاستخدام الأولى للعقاقير ( $n = 538$ ؛  $N = 7$ )؛ 61.7% ذكور متوسط العمر = 27.5 عاماً ومرضى النوبة الأولى ( $n = 1,306$ ؛  $N = 5$ )؛ 57.2% ذكور متوسط العمر = 28.5 عاماً، فتصل النسب بالتعاقب إلى 24.2% (95% CI = 17.4% - 32.5%) و16% (95% CI = 10.4% - 23.9%). وبالمقابل، لدى مرضى النوبات المتكررة ( $n = 19,063$ ؛  $N = 46$ )؛ 61.5% ذكور؛ متوسط عمر = 41.2 عاماً نسبة انتشار

ذكور متوسط العمر = 32,4 عاماً) ومرضى الاستخدام الأولى للعقاقير (6,4%؛ 95% CI = 3,2%–12,5%؛ N=5؛ n= 346؛ 66,0% نكور؛ متوسط العمر = 29,2 عاماً). وبالمقارنة مع العينات المحكمة من العامة من الناس (n= 3,891,899)، لدى مرضى النوبات المتعددة (n= 106,720) نسبة خطر مرتفعة للإصابة بداء السكري (OR= 1.99؛ (N= 15؛ 2,54–CI= 1,55 (p<0.001).

يقدم الرسم رقم 2 نظرة عامة على متوسط نسبة انتشار عوامل متغير الأيض القلبي الدقيقة لدى مرضى النوبات المتعددة من الفصام الذين يأخذون علاجاً، بالمقابل مع الضوابط الصحية.

## المناقشة:

إن التحليل التلوي هذا، على حد علمنا، هو أول تحليل تلوي يشرح أن مرضى تعدد نوبات الفصام الذين يأخذون علاجاً، أمام خطر يزداد حجمه أربعه مرات، للإصابة بسمنة في منطقة البطن، هذا بالمقارنة مع ضوابط العامة من الناس الذين يتطابقون أترابياً من حيث الفئة العمرية والنوع (OR= 4,43). وقد كانت معدلات الأفضلية لخطر الإصابة بالكوليسترول HDL منخفضة (OR=2,35) والـ (MetS (OR= 2,35 وفرط ثلاثي غليسريد الدم (OR= 2,73)، كانت أكثر من الضعف. وبالمقارنة مع ضوابط العامة من الناس، لدى مرضى تعدد نوبات الفصام أيضاً خطراً مُضاعفاً (بالأفضلية) للإصابة بداء السكري (OR= 1,99)، بينما بلغت نسبة أفضلية ارتفاع ضغط الدم 1.36. عملت أيضاً المعلومات خاصتنا على تأكيد اكتشافات سابقة (40)، وهي أنه لدى مرضى الفصام الشديد والذين يأخذون علاجاً، خطراً متزايداً لأن يتطور لديهم تشوهات الأيض القلبي، هذا بالمقارنة مع مرضى النوبة الأولى الذين لا يأخذون علاجاً. لكن لم يكن هناك اختلافاً كبيراً فيما يخص ضغط الدم وداء السكري، بين مرضى النوبة الأولى الشديدة والذين يأخذون علاجاً والمرضى الذين لا يأخذون علاجاً؛ والتفسير المحتمل لهذا الأمر هو أننا لم نستطع التحكم في استخدام العقاقير المضادة لارتفاع ضغط الدم والعقاقير الخافضة للسكر في الدم.

ليتنا نستطيع الاعتراف بوجود بعض المحدوديات في قاعدة البيانات خاصتنا، التي لا بد من اعتبارها عند تفسير النتائج؛ أولاً، كان هناك بعض المتغيرات، والتي كان من الممكن التحكم فيها بصورة جزئية عن طريق تطبق مراحل المرض. ثانياً، كان هناك عدداً محدوداً جداً من الدراسات التي تقارن مرضى النوبة الأولى الذين لا يأخذون علاجاً مع الضوابط، وبالتالي لم تكن هذه التحاليل ممكنة. ثالثاً، قد كان هناك اختلافاً في حجم العينة الخاصة بالدراسات التي تم اشتغالها. رابعاً، لم نستطع التأقلم على نوع ومدة العقاقير المضادة للذهان. يُمكن أن تساهم العوامل السلوكية والآثار الجانبية الخاصة بالعقاقير المضادة للذهان واستخدام عقاقير إضافية وتجزراً مراكز العناية الصحية (24–28) والعديد من الوسائل المضادة للالتهاب، يُمكن أن يساهم كل هذا، بالإضافة إلى الحالة الاجتماعية والاقتصادية (8) في زيادة خطر الأيض القلبي، الذي يُلاحظ لدى مرضى الفصام (182). لقد أشار ستينير وآخرون (183) في استعراض حديث، إلى أهمية التغييرات التي تحدث في الجهاز المناعي الخاص بمرضى الفصام، ويبدو أن زيادة تركيز الإنترلوكين 1، IL-1) و IL-6 وتحوّل عامل بيتا النمائي، بمثابة علامة على الحالة، في حين أنه يبدو أن المستويات المرتفعة من الـ IL-12 والتداخل على أساس جاما وعامل الفا لنخر الورم ومستقبلات IL-2 القابلة للذوبان بمثابة علامات على صفات معينة خاصة بالفصام. تتدخل أيضاً نظام الخلايا البلعمية أحادية الخلية والتنشيط الدبقي، في مسار المرض المبكر. لقد تم شرح

التقنيات التي تتمكن بواسطتها الوسائط الالتهابية من اختراق مجموعة كبيرة من تشوهات الأيض القلبي، إلا أن أسباب الضعف تجاه الالتهاب الشديد المنخفض الدرجة، لا تزال تضاربية، وبصفة خاصة بينما يرتبط مؤشر كتلة الجسم المرتفع (BMI) والسمنة بنسبة مرتفعة من الالتهاب (182,183).

وحيث أن مرضى الفصام أمام خطر متزايد للإصابة بتشوهات الأيض القلبي، فلا بد من فحصهم، وبصفة مستمرة، للكشف عن عوامل خطر الـ CVD في المراحل الأساسية (184,185)، ويُمكن عمل هذا الأمر عن طريق عمل ملف المخاطر المحتملة، والذي يقوم على اعتبارات عوامل الأيض القلبي (سمنة غير طبيعية والديسليبيديما وارتفاع ضغط الدم وفرط جلوكوز الدم)، لكن أيضاً عن طريق اعتبار تاريخ المريض الشخصي والأسري وتغطية داء السكري وارتفاع الضغط والـ CVD (احتشاء عضلة القلب أو حادث دماغي (أي من المشاكل العديدة والمتعلقة بالمشغ وأوعيته، مثل السكتة الدماغية أو النزيف أو غيره)، والتي تشمل الفئة العمرية عند البداية) وعوامل سلوكية (مثل سوء التغذية والتدخين والكسل الجسدي) (186–189). وينبغي أن يُستخدم ملف المخاطر هذا فيما بعد، كأساس للمراقبة المستمرة واختيار العلاج والإدارة.

وتقترح المبادئ التوجيهية الخاصة بالجمعية العالمية للطب النفسي (WPA) أن المراقبة ينبغي أن تتم في فترة التقديم الأولي وأيضاً قبل أول وصف للعقاقير المضادة للذهان، وأيضاً (لمرضى الاختبارات الأساسية الطبيعية) لا بد أن تُعاد بعد مرور ستة أسابيع (لسكر الدم) وبعد مرور اثني عشر أسبوعاً من بعد بدء العلاج، وبعد ذلك مرة سنوياً لكل التغييرات التي قد تحدث. لكن تم اقتراح تقييم سكر الدم كل ستة أسابيع، وذلك لاستبعاد بدايات داء السكري الشديدة، وذلك في أوروبا وليس في الولايات المتحدة (189). وفي ضوء المعدلات المرتفعة من التشوهات الأيضية، التي تم ملاحظتها في كل المواضع، نحن نقترح أن يشتمل أدنى أشكال المراقبة على محيط الخصر. ولا بد أن تشتمل المراقبة المثلى على ملاحظة السكر الصائم وثلاثي الغليسريد وكوليسترول HDL وهيمجلوبين A1C (HbA1C). لدى الـ HbA1C ميزة بأنها لا تتطلب عينات صائمة لمن يأخذون العقاقير المضادة للذهان، وقد ظهر حديثاً إمكانيته على تعريف المرضى قبل الإصابة بداء السكري وداء السكري الذي لم يُلاحظ في تقييمات السكر الصائم (190,191). بالإضافة إلى ذلك، قد اكتشفت دراسات حديثة أن بروتوكول الاختبارات المثلى للكشف عن داء السكري، كانت بدايات الـ HbA1c >5.7% يليها اختبار تقليدي باستخدام اختبار تحمل السكر عن طريق الفم (OGTT) والسكر الصائم في المرضى الذين يُظهرون نتيجة بالإيجاب (192).

ينبغي على الأطباء النفسيين – وبغض النظر عن الوصفة الطبية – أن يراقبوا ويخططوا محيط وسط كل مريض من مرضى الفصام عند كل زيارة، ولا بد أيضاً أن يشجعوا المرضى على مراقبة وزنهم (189). وقد أعلنت الجمعية العالمية للطب النفسي أن اختبارات الصحة الجسدية هذه بسيطة ويسهل استخدامها وهي أيضاً ليست باهظة الثمن، وبالتالي يُمكن – بل ولا بد – من استخدامها في أنظمة العناية الصحية في الدول المتقدمة والدول النامية أيضاً. لقد قمنا في دراسة حديثة (193) بشرح أن العلامات السريرية المثلى لداء السكري في الحالات النفسية الشديدة هي BMI ومعدل الخصر/الأرداف والطول والفئة العمرية ومدة المرض. ولم يتمكن عامل سريري واحد أن يحكم باشتمال تشخيص ما لداء السكري، إلا أن هناك ثلاثة متغيرات يُمكن أن تستخدم كاختبار مراقبة أولية (عوامل استبعاد)، وهي الـ BMI ومعدل الوسط/الأرداف والطول. لدى الـ BMI <30 نسبة تصل إلى 92% من قيمة تكهن سلبية في الحكم باستبعاد داء السكري، وللأفراد الغير مرضى بداء السكري، لدى 20% منهم BMI



- analysis. Br J Psychiatry 1997;171:502-8.
4. Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25:329-37.
  5. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000;321:483-4.
  6. Rössler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
  7. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950–2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
  8. McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
  9. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
  10. Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010; 196:116-21.
  11. Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875–1924 and 1994–2010. *BMJ Open* 2012;2(5).
  12. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
  13. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A42.
  14. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
  15. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
  16. Koola MM, McMahon RP, Wehring HJ et al. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 2012;46:987-93.
  17. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:271-9.
  18. Beary M, Wildgust HJ. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *J Psychopharmacol* 2012; 26(Suppl. 5):52-61.
  19. Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):37-50.
  20. Vancampfort D, De Hert M, Maurissen K et al. Physical activity participation, functional exercise capacity and self-esteem in patients with schizophrenia. *Int J Ther Rehabil* 2011;18:222-30.
  21. Vancampfort D, Probst M, Sweers K et al. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:423-30.
  22. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with

HbA1c>30، وبالتالي فهناك اقتراح أن يستخدم الأطباء السريريون OGTT والسكر الصائم والسكر العشوائي عند اختبار داء السكري لدى مرضى الفصام، وبصفة خاصة مرضى النسب العالية من الخطر، وذلك بناءً على العوامل السريرية المذكورة بأعلى.

وبالإضافة إلى المراقبة المثالية والمتابعة، تقترح الجمعية العالمية للطب النفسي (WPA) (189)، أنه يتوجب على الأطباء النفسيين وأطباء التخصصات الأخرى وأطباء العلاج الطبيعي وغيرهم من أعضاء فريق تعدد التخصصات، أن يُثقفوا ويُحفزوا مرضى الفصام على تحسين نمط حياتهم، وذلك عن طريق استخدام التدخلات السلوكية، والتي تشمل التوقف عن التدخين واتخاذ التدابير الغذائية والتمرّن. وقد أظهرنا في دراستين حديثتين متعددة المراكز (194,195) أن الكثير من مرضى الفصام – بالرغم من ليس كلهم – إما غير واعين عن احتياجاتهم إلى تغيير نمط حياتهم، أو أنهم لا يملكون المعرفة أو المهارات اللازمة لعمل التغييرات اللازمة في نمط الحياة، وبالتالي فمن الهام جداً تثقيف أعضاء الأسرة ومقدمي الرعاية عن ازدياد خطر الأيض القلبي لدى مرضى الفصام، وأيضاً تقديم طرق لتخفيف هذا الخطر.

## شكر خاص

يتقدم كتاب هذه المقالة بتقديم جزيل الشكر إلى الباحثين التاليين، وذلك لتقديمهم معلومات إضافية: هيسكانيين وكوبونين، من مستشفى جامعة كوبيو بمدينة كوبيو بفنلندا، وشينغابا، من جامعة بيتسبرج، كلية الطب بمدينة بيتسبرج بولاية بنسلفانيا بالولايات المتحدة الأمريكية، وكوهن، من جامعة تورونتو بكندا، ومير، من جامعة كاليفورنيا، مدينة سان دييجو، وكريلي ولامبيرتي، من جامعة روشستر المركز الطبي، بمدينة نيويورك بالولايات المتحدة الأمريكية، وماكين، من جامعة بيوكاسل، من نيوكاسل وتاين بالمملكة المتحدة، وإيروياتي، من مستشفى جاميس فليتشر، بمدينة نيوكاسل، نيو ساوث والز باستراليا وسانشيز آرانا مورينو، من المستشفى النفسي دي لا ميرسيد، وأوسونا، من إسبانيا معهد دي بريفيدنكا دوس سيرفيدوريس دي إيستادو دي ميناس جيرائيس، وبيلو هوريزونتي، من البرازيل، وأيضاً إيتالين، من معهد الأبحاث الدوائية بريستول ميرز سكيب، بمدينة والينجفورد بالولايات المتحدة الأمريكية والينجفورد، من جامعة مدرسة الصيدلة بميتشجن، وأن أربور، من ميتشجن بالولايات المتحدة، وهونجوين شو، من جامعة تابي الطبية، مدينة تابي بتايوان، وكوهم جيستيليجكي جيزوندهيدزورج نورد هولاند نوورد، من هولندا، ومولدر، من جامعة أوترخت ومستشفى ويلهيلمينا آسين، بهولندا، وباتيل، من قسم الطب النفسي بجامعة ماساشوستس، ووريسستر، من ولاية ماساشوستس بالولايات المتحدة، وتاكسس، من جامعة جرونينجن بهولندا، وفوكسان، من مستشفى جامعة مركز زاغريب، بكرواتيا، وشادا، من كل معاهد العلوم الطبية الهندية، وأنصاري نجار، من نيودلهي بالهند، وبينبا، من قسم الطب النفسي بالجامعة العامة جريجوريو مارانون بمدريد بأسبانيا، ورابي جابلونسكا وباويلزك، من الجامعة الطبية لودز ببولندا، وفراجوس من مستشفى جامعة الباسيتي، بمدينة الباسيتي بأسبانيا.

## المراجع:

1. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
2. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36: 239-45.
3. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-

- schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
40. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39: 295-305.
  41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
  42. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision – DSM-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
  43. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders – Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
  44. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088- 101.
  45. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
  46. Mukherjee S, Decina P, Bocola V et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
  47. Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
  48. Addington J, Mansley C, Addington D. Weight gain in first episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2003;48:272-6.
  49. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:575-9.
  50. Littrell KH, Petty R, Ortega TR et al. Insulin resistance and syndrome X among patients with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, May 2003.
  51. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
  52. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
  53. Almeras N, Deprès JP, Villeneuve J et al. Development of an atherogenic metabolic risk profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65:557-64.
  54. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
  55. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
  56. Kato MM, Currier MB, Gomez CM et al. Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry* 2004;6:74-7.
  57. Hung CF, Wu CK, Lin PY. Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:523-7.
  58. Mackin P, Watkinson H, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2005;48:215-21.
  59. Pandina G, Greenspan A, Bossie C et al. The metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Presented at the schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
  23. Vancampfort D, Probst M, Knapen J et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:73-8.
  24. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):69-80.
  25. Tenback D, Pijl B, Smeets H et al. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:31-5.
  26. De Hert M, Yu W, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
  27. Manu P, Correll CU, van Winkel R et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2012;73:460- 6.
  28. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-2.
  29. Kurdyak P, Vigod S, Calzavara A et al. High mortality and low access to care following incident acute myocardial infarction in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:52-7.
  30. Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
  31. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
  32. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010;170:478-84.
  33. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
  34. Expert Panel on Detection and Evaluation of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  35. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels RS et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
  36. Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
  37. World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
  38. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
  39. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in

77. Sanchez-Ara~na T, Touri~no R, Hernandez JL et al. Prevalence of the metabolic syndrome among schizophrenic patients hospitalized in the Canary Islands. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:359-67.
78. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24:481-5.
79. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;23:7-14.
80. Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 1045-55.
81. Teixeira PJR, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29:330-6.
82. Tirupati S, Chua LE. Body mass index as a screening test for metabolic syndrome in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Australas Psychiatry* 2007;15:470-3.
83. Boke O, Aker S, Sarisoy G et al. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2008;38:103-12.
84. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-98.
85. Cerit C, Özten E, Yildiz M. The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia. *Turk J Psychiatry* 2008;19:1-8.
86. De Hert M, Schreurs V, Sweers K et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101: 295-303.
87. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl. 4):S444.
88. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res* 2008;98:47-54.
89. Graham KA, Cho H, Brownley KA et al. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008;101:287-94.
90. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106: 308-14.
91. Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
92. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T. The metabolic syndrome and its components in participants of EUFEST. *Psychiatr Pol* 2008;42: 73-85.
93. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S et al. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – a randomized doubleblind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res* 2008;101:266-72.
94. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R et al. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2008;102:329-36.
95. American Psychiatric Association Annual Meeting, New York City, May 2004.
60. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80: 19-32.
61. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the northern Finland 1966 birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 559-63.
62. Bermudes RA, Keck PE, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics* 2006;47:491-7.
63. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
64. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
65. Hagg S, Lindblom Y, Mjølndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
66. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;7:1273-6.
67. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186:572-8.
68. Attux C, Quintana MI, Chavez AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:346-9.
69. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 917-23.
70. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007; 90:162-73.
71. De Hert M, Hanssens L, Wampers M et al. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007;33:560.
72. Kurt E, Altinbas K, Alatas G et al. Metabolic syndrome prevalence among schizophrenic patients treated in chronic inpatient clinics. *Psychiatry in Turkey* 2007;9:141-5.
73. L'Italiani GJ, Casey DE, Kan HJ. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1510-6.
74. Mackin P, Bishop D, Watkinson. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;7:28.
75. Mulder H, Franke B, van der Aart-van der Beek A et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
76. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007;95:247.



- 2009;111:9-16.
113. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 2009;107:115-21.
114. Rezaei O, Khodaie-Ardakani MR, Mandegar MH. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2009;39:451-62.
115. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang YJ et al. Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC Psychiatry* 2009;9:80.
116. Steylen PMJ, van der Heijden FFMA, Verhoeven WMA et al. Metabool syndroom bij de behandeling van clozapine. *PW Wetenschappelijk Platform* 2009;3:96-100.
117. Verma SK, Subramaniam M, Liew A et al. Metabolic risk factors in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:997-1000.
118. Bisconer SW, Harte BMB. Patterns and prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients receiving antipsychotic medications: implications for the practicing psychologist. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:244-52.
119. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
120. Chiu CC, Chen CH, Chen BY et al. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:866-70.
121. Correll CU, Druss BG, Lombardo I et al. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *Psychiatr Serv* 2010;61:892-8.
122. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P et al. Obesity and smoking in patients with schizophrenia and normal controls: a case-control study. *Psychiatry Res* 2010;176:13-6.
123. De Hert M, Mitoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:231-9.
124. Fan X, Liu EY, Freudenreich O. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118:211-7.
125. Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol* 2010;29:1481-93.
126. Kim EY, Lee NY, Kim SH et al. Change in the rate of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and bipolar disorder in the course of treatment. Presented at the 4th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, Sao Paulo, March 2010.
127. Krane-Gartiser K, Breum L, Gl€umer C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nordic J Psychiatry* 2011;65:345-52.
128. Kumar A, Tripathi A, Dalal P. Study of prevalence of metabolic syndrome in drug naïve outdoor patients with schizophrenia and bipolar-I disorder. *Indian J Psychiatry* 2009;51:132.
95. Schorr SG, Lucas M, Slooff CJ et al. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients in the Netherlands. *Schizophr Res* 2008;102(Suppl. 2):241.
96. Suvisaari J, Per€äl€a J, Saarni SI et al. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258: 129-36.
97. van Winkel R, van Os J, Celic I et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1319-27.
98. Bai YM, Chen TT, Yang WS et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res* 2009; 11:1-8.
99. Basu R, Thimmaiah TG, Chawla JM et al. Changes in metabolic syndrome parameters in patients with schizoaffective disorder who participated in a randomized, placebo-controlled trial of topiramate. *Asian J Psychiatry* 2009;2:106-11.
100. Bod\_en R, Haenni A, Lindstr€om L et al. Biochemical risk factors for development of obesity in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115:141-5.
101. Bernardo M, Ca~nas F, Banegas JR et al. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry* 2009;24:431-41.
102. Brunero S, Lamont S, Fairbrother G. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among patients attending an outpatient clozapine clinic in Australia. *Arch Psychiatr Nurs* 2009;23:261-8.
103. Chien IC, Hsu JH, Lin CH et al. Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: a population-based National Health Insurance study. *Schizophr Res* 2009;111:17-22.
104. Gulzar M, Rafiq A, OCuill M. Prevalence of metabolic syndrome in elderly schizophrenic patients in Ireland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(Suppl. 1):S85.
105. Hatata H, El-Gohary G, Abd-Elsalam M et al. Risk factors of metabolic syndrome among Egyptian patients with schizophrenia. *Curr Psychiatry* 2009;16:85-95.
106. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:274-80.
107. Lin CC, Bai YM, Wang YC et al. Improved body weight and metabolic outcomes in overweight or obese psychiatric patients switched to amisulpride from other atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:529-36.
108. Medved V, Kuzman MR, Jovanovic N et al. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up. *J Psychopharmacol* 2009;23:915-22.
109. Meyer JM, Rosenblatt LC, Kim E. The moderating impact of ethnicity on metabolic outcomes during treatment with olanzapine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:318-25.
110. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 16-20.
111. Oyekcin DG. The frequency of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Anatolian J Psychiatry* 2009;10:26-33.
112. Patel JK, Buckley PF, Woolson S et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res*

- and prevalence rates of metabolic syndrome in military veterans with serious mental illness. *PLoS One* 2011;6:e19298.
147. Lee NY, Kim SH, Jung DC et al. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1273-8.
  148. Mai Q, Holman CD, Sanfilippo FM et al. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. *BMC Med* 2011;9:118.
  149. Nuevo R, Chatterji S, Fraguas D et al. Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1592-9.
  150. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a 'critical period' for prevention? *Schizophr Res* 2011;127:257-61.
  151. Roshdy R. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Middle East Curr Psychiatry* 2011;18:109-17.
  152. Subashini R, Deepa M, Padmavati R et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
  153. Van Der Heijden F, Steylen P, Kok H et al. Low rates of treatment of cardiovascular risk factors in patients treated with antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2011;26(Suppl. 1):1522.
  154. Vargas TS, Santos ZE. Prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Scientia Medica* 2011; 21:4-8.
  155. Yaziki MK, Anil Ya\_gcio\_glu AE, Ertu\_grul A et al. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:69-78.
  156. Zhang R, Hao W, Pan M et al. The prevalence and clinical demographic correlates of diabetes mellitus in chronic schizophrenic patients receiving clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:392-6.
  157. Bense~nor IM, Brunoni AR, Pilan LA et al. Cardiovascular risk factors in patients with first-episode psychosis in S~ao Paulo, Brazil. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:268-75.
  158. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H et al. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1901-11.
  159. Centorrino F, Masters GA, Talamo A et al. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:521-6.
  160. Cheng C, Chiu HJ, Loh el-W et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:205-10.
  161. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:261-5.
  162. Fleischhacker WW, Siu CO, Bod\_en R et al. Metabolic risk factors in first episode schizophrenia: baseline prevalence and course analyzed from the European first episode schizophrenia trial (EUFEST). *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-95.
  129. Larsen JT, Fagerquist M, Holdrup M et al. Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in Denmark and Sweden. *Nordic J Psychiatry* 2011;65:40-6.
  130. Lin CC, Bai YM, Chen JY et al. Easy and low-cost identification of metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotics: artificial neural network and logistic regression models. *J Clin Psychiatry* 2010;71:225-34.
  131. Maslov B, Marcinko D, Milicevic R et al. Metabolic syndrome, anxiety, depression and suicidal tendencies in post-traumatic stress disorder and schizophrenic patients. *Coll Antropol* 2010; 33:7-10.
  132. Maayan LA, Vakhrusheva J. Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:133-8.
  133. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
  134. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010;119:145-52.
  135. Padmavati R, McCreddie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:199-202.
  136. Ramos-R\_ios R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophr Res* 2010;116:35-43.
  137. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:62-7.
  138. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res* 2010;123:244-50.
  139. Vuksan-Cusa B, Sagud M, Jakovljevic´ M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2010;22:275-7.
  140. Baptista T, Serrano A, Uzc\_ategui E et al. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 2011;126:93-102.
  141. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:327-32.
  142. Curtis J, Henry C, Watkins A et al. Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:108-14.
  143. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Prevalence of metabolic syndrome in subjects receiving clozapine: a preliminary estimate. *Indian J Pharmacol* 2011;43:591-5.
  144. G\_ueli H, Cem Ilnem M, Yener F et al. The frequency of metabolic syndrome in schizophrenia patients using antipsychotic medication and related factors. *Yeni Symposium* 2011;49:67-76.
  145. Kang SH, Kim KH, Kang GY et al. Cross-sectional prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;128:179-81.
  146. Khatana SA, Kane J, Taveira TH et al. Monitoring

- (in press).
180. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.
  181. Scheewe TW, Backx FJ, Takken T et al. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:464-73.
  182. De Hert M, Wampers M, Mitchell AJ et al. Is schizophrenia an inflammatory multi-system disease? Submitted for publication.
  183. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press).
  184. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
  185. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
  186. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177: 271-9.
  187. Vancampfort D, Knapen J, De Hert M et al. Cardiometabolic effects of physical activity interventions for people with schizophrenia. *Phys Ther Rev* 2009;14:388-98.
  188. Vancampfort D, De Hert M, Skjaerven L et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardiometabolic risk in patients with schizophrenia. *Disab Rehab* 2012;34:1-12.
  189. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual levels. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
  190. Manu P, Correll CU, van Winkel R et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2012;73:460-6.
  191. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Prediabetic increase in hemoglobin A1c compared with impaired fasting glucose in patients receiving antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:205-11.
  192. Mitchell AJ, Vancampfort D, Manu P et al. How to use HbA1c and glucose tests to screen for diabetes in patients receiving antipsychotic medication: a large scale observational study. Submitted for publication.
  193. Mitchell AJ, Vancampfort D, Yu W et al. Can clinical features be used to screen for diabetes in patients with severe mental illness receiving antipsychotics? Submitted for publication.
  194. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M et al. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. Submitted for publication.
  195. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M et al. Self-determination and stage of readiness to change physical activity behaviour in schizophrenia: a multicentre study. Submitted for publication.
  163. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Metabolic syndrome in antipsychotic-naïve patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:326-31.
  164. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM et al. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents – a cross-sectional study. *J Pharm Pract* 2012;25:368-73.
  165. Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo CG et al. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull* 2012;38:280-4.
  166. Lancon C, Dassa D, Fernandez J et al. Are cardiovascular risk factors associated with verbal learning and memory impairment in patients with schizophrenia? A cross-sectional study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012;2012:204043.
  167. Lee J, Nurjono M, Wong A et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:457-62.
  168. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:171-6.
  169. Martín-Otáñez L, Barbadillo Izquierdo L, Galdeano Mondragón A et al. After six months of anti-psychotic treatment: is the improvement in mental health at the expense of physical health. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013;6:26-32.
  170. Miller BJ, Mellor A, Buckley P. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain Behav Immun* 2013;31:82-9.
  171. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:368-79.
  172. Na KS, Kim WH, Jung HY et al. Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:295-300.
  173. Nurjono M, Lee J. Predictive utility of blood pressure, waist circumference and body mass index for metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Singapore. *Early Interv Psychiatry* 2012;41:457-62.
  174. Pallava A, Chadda R, Sood et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a comparative study of antipsychotic free/naïve and antipsychotic treated patients. *Nordic J Psychiatry* 2012;66:215-21.
  175. Said MA, Sulaiman AH, Habil MH et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among patients with schizophrenia receiving antipsychotics in Malaysia. *Singapore Med J* 2012;53: 801-7.
  176. Subashini R, Deepa M, Padmavati R et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
  177. Sweileh WM, Zyoud SE, Dalal SA et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Palestine. *BMC Psychiatry* 2012;12:235.
  178. Wampers M, Hanssens H, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:17-26.
  179. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S et al. Comparative study of prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia and bipolar disorder. *Nordic J Psychiatry*